



## (21471) SCEMBLIX, Novartis Pharma Schweiz AG

### Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 01. Januar 2023

#### 1 Zulassung Swissmedic

SCEMBLIX wurde von Swissmedic per 09. Juni 2022 mit folgender Indikation zugelassen:

*„Scemblix ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosompositiver chronisch-myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP) indiziert, die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinaseinhibitoren behandelt wurden und ein Therapieversagen oder eine Unverträglichkeit darauf aufweisen (siehe Abschnitt «Klinische Wirksamkeit»).“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

##### Abkürzungen / Begriffe

ABL1	Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1	ELN	European LeukemiaNet
AEs	Adverse Events	ESMO	European Society for Medical Oncology
AP	Akzelerierte Phase	IS	Internationaler Standard
BCR	Breakpoint cluster region	MCBS	Magnitude of Clinical Benefit Scale
BP	Blastenphase (oder –krise)	MR	Molecular Remission
CHR	Complete Haematologic Remission	NASWSI	Access Consortium New Active Substance Work Sharing Initiative
CML	Chronisch Myeloische Leukämie	Ph+	Philadelphia-Chromosom positiv
CP	Chronische Phase	STAMP	Specifically targeting the ABL myristoyl pocket
CyR	Cytogenetic Remission	TKI	Tyrosinkinaseinhibitoren
DOR	Duration of Response	UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Die Philadelphia-Chromosom positive (Ph+) Chronisch Myeloische Leukämie (CML) entsteht durch eine Genfusion des Gens der Abelson (ABL)-Tyrosinkinase in die Region des «Breakpoint Cluster Region (BCR)»-Gens. Die entstehende konstitutiv aktive Tyrosinkinase BCR-ABL1 ist für die onkogene Transformation der betroffenen hämatopoetischen Stammzelle verantwortlich.

Vor Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) war bei den meisten Patienten ein dreistufiger natürlicher Krankheitsverlauf zu beobachten. Die Erkrankung beginnt mit einer chronischen Phase (CP), geht dann über in die akzelerierte Phase (AP), und endet schließlich in der Blastenkrise (BP), einer unbehandelt tödlich verlaufenden akuten Leukämie. Heute gelingt es durch den Einsatz von TKI bei den meisten Patienten, die chronische Phase, bzw. eine Remission, bis zum Lebensende zu erhalten. Zurzeit beträgt die jährliche Mortalität von CML-Patienten ca. 1,7%, somit steigt die Prävalenz der CML bei konstanter Inzidenz um ca. 100-120 Patienten / Jahr an.

Häufige Symptome sind Müdigkeit, Gewichtsverlust, Malaise und schnelles Sättigungsgefühl. Etwa ein Drittel der Patienten hat keine Symptome.<sup>1</sup>

### Wirkmechanismus gem. Fachinformation

„Asciminib ist ein oraler und potenter Inhibitor der ABL/BCR-ABL1-Tyrosinkinase. Asciminib inhibiert die Aktivität der ABL1-Kinase des BCR-ABL1-Fusionsproteins, indem es spezifisch auf die Myristatbindende Tasche von ABL abzielt.“

### Standard of Care

Das Ziel der medikamentösen Behandlung der Ph+ CML ist es, den Übergang von der chronischen Phase zur akzelerierten Phase und schliesslich zur Blastenphase (oder -krise) durch möglichst starke Reduktion der aberranten Zellen zu verzögern. Die Einführung von Imatinib im Jahr 2001, dem ersten TKI auf dem Markt, war ein großer Fortschritt in der Behandlung der Ph+ CML. Einige Patienten, die mit Imatinib behandelt werden, entwickeln jedoch Resistenzen, die häufig mit dem Auftreten von Mutationen zusammenhängen. Einige dieser Mutationen können durch eine Erhöhung der Imatinib-Dosis umgangen werden, andere nicht.

Mit der Markteinführung von TKI der 2. Generation (Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib) wurden bei Patienten, die gegen Imatinib resistent oder intolerant waren, alternative Behandlungsmöglichkeiten eingeführt. Ponatinib kann explizit bei Patienten mit T315I Mutation eingesetzt werden, ist jedoch nicht in der SL aufgeführt. Im Weiteren kann auch eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden.

### Therapieansprechen / Remissionskriterien

Das Monitoring des Ansprechens auf eine Behandlung wird hämatologisch, zytogenetisch und molekular kontrolliert (*Tabelle 1*). Das molekulare Ansprechen (MR) wird nach Internationalem Standard (IS) als logarithmische Abnahme der BCR-ABL1-Expression in % vom Baselinewert nicht-behandelter CML-Patienten ausgedrückt (*Abbildung 1*). Der Therapieerfolg wird von den gängigen Leitlinien entsprechend dieser Skala und je nach Therapiedauer bewertet (*Tabelle 2*).

*Tabelle 1: Definition des Therapieansprechens nach Onkopedia (Juni 2018)*

Methode	Remission	Abkürzung	Parameter
hämatologisch	komplett	CHR	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leukozyten &lt; 10.000/µl</li> <li>Basophile &lt; 5 %</li> <li>keine Myelozyten, Promyelozyten oder Myeloblasten im Differenzialblutbild</li> <li>Thrombozyten &lt; 450.000/µl</li> <li>Milz nicht tastbar</li> </ul>
zytogenetisch <sup>1</sup>	komplett	CCyR	keine Ph+ Metaphasen*
	partiell	PCyR	1 - 35% Ph+ Metaphasen*
	minor	mCyR	36 - 65% Ph+ Metaphasen*
	minimal	minCyR	66 - 95% Ph+ Metaphasen*
	keine	keine CyR	> 95% Ph+ Metaphasen
molekular	major	MMR	BCR-ABL1-Transkripte (IS) <sup>2</sup> < 0.1% <sup>3</sup>
	tief	MR <sup>4</sup>	BCR-ABL1-Transkripte < 0.01% <sup>3</sup> Bei PCR-Negativität ABL1-Kontrolltranskripte mindestens 10.000 oder GUS <sup>4</sup> mindestens 24.000.
	tief	MR <sup>4,5</sup>	BCR-ABL1-Transkripte < 0.0032% <sup>3</sup> Bei PCR-Negativität ABL1-Kontrolltranskripte mindestens 32.000 oder GUS <sup>4</sup> mindestens 77.000.
	tief	MR <sup>5</sup>	BCR-ABL1-Transkripte < 0.001% <sup>3</sup> Bei PCR-Negativität ABL1-Kontrolltranskripte mindestens 100.000 oder GUS <sup>4</sup> mindestens 240.000.

Legende:

\*Es sollten mindestens 20 Metaphasen analysiert werden.

<sup>1</sup> PCyR und CCyR bilden gemeinsam das majore zytogenetische Ansprechen (MCyR);

<sup>2</sup> Für eine standardisierte Bestimmung des molekularen Ansprechens wird ein Konversionsfaktor für jedes Labor empfohlen, um das Ergebnis nach dem internationalen Standard (IS) ausdrücken zu können.

<sup>3</sup> Quotient von BCR-ABL1 zum Kontrollgen <0,1% nach dem internationalen Standard;

<sup>4</sup> GUS - Beta Glukuronidase

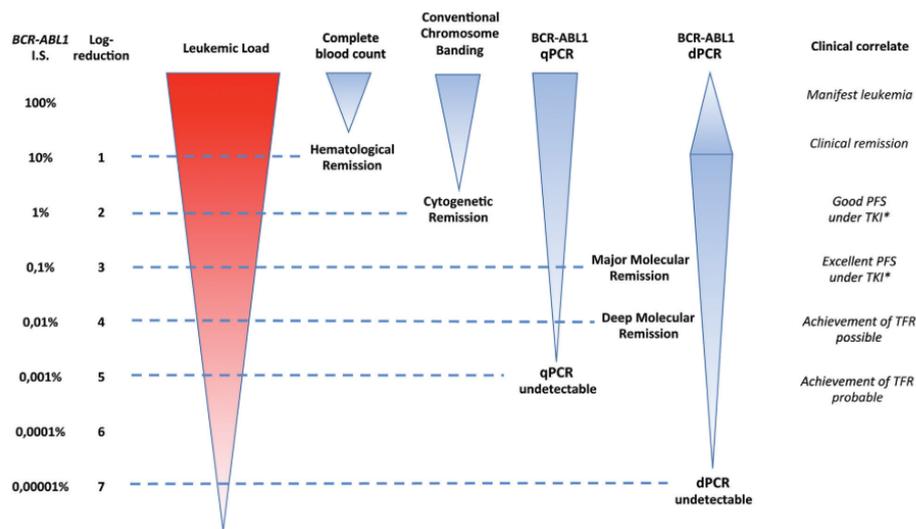


Abbildung 1: Korrelation der CML-Stadien nach internationalem Standard (IS) mit den hämatologischen, zytogenetischen, molekularen und klinischen Parameter (Kockerols et al, 2020)

\*Patienten mit CCyR oder MMR nach 12 Monaten TKI-Therapie hatten ein gutes oder exzellentes Progressions-freies Überleben mit 24 Monaten (nach Hughes et al., 2003). Entsprechend sieht Onkopedia bei einem BCR-ABL1  $\leq 0,1\%$  nach 12 Monaten TKI-Therapie ein optimales Ansprechen.

Tabelle 2: Definition des Ansprechens auf TKI-Behandlung (jede Therapielinie, Onkopedia 2018)

Meilenstein	Versagen	Warnung	Optimales Ansprechen
Diagnose		Hochrisiko-Score; Zytogenetische Zusatz- Aberrationen: +Ph, +8, +19, iso(17), -7, 3q-Aberrationen, komplex aberranter Karyotyp	
3 Monate	Keine CHR Ph >95%	Ph 36-95% BCR-ABL1 >10%	Ph $\leq 35\%$ BCR-ABL1 $\leq 10\%$
6 Monate	Ph >35% BCR-ABL1 >10%	Ph 1-35% BCR-ABL1 >1-10%	Ph 0% BCR-ABL1 $\leq 1\%$
12 Monate	Ph $\geq 1\%$ BCR-ABL1 >1%	BCR-ABL1 >0,1-1%	BCR-ABL1 $\leq 0,1\%$
>18 Monate			BCR-ABL1 $\leq 0,01\%$
Jederzeit	Verlust der MMR mit mindes- tens 5-fachem BCR-ABL1- Anstieg		

## Studienlage

Gem. Zulassungsinhaberin:

„Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Asciminib bei Patienten mit Ph+ CML-CP wurde bisher in einer abgeschlossenen Phase 1 und in der derzeit noch laufenden Phase 3 Studie ASCEMBL (NCT03106779) untersucht. Des Weiteren sind zwei Phase 3 Studien mit Asciminib (in der ersten Therapielinie (CABL001J12301) bzw. zur Behandlungsoptimierung (ASC4OPT; NCT04948333)) sowie eine Phase 2 Studie mit Asciminib für die zweite Linie (ASC4MORE; NCT03578367) geplant.“

**Studie 1 – Réa, D. et al. (2021). A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. Blood.138(21):2031–41 [45]**

## Updates:

- Mauro, M. J., et al. (2021). 310 Efficacy and Safety Results from Ascembl, a Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Asciminib, a First-in-Class STAMP Inhibitor, Vs Bosutinib in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase after  $\geq 2$  Prior Tyrosine Kinase Inhibitors: Update after 48 Weeks. Presented at ASH 2021

- Hochhaus, A., Réa, D., Boquimpani, C. et al. Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCEMBL. *Leukemia* (2023)
- Mauro, M. J., et al. (2021). CML-417: ASCEMBL Phase 3 Health-Related Quality of Life (HRQL) Comparison of Asciminib and Bosutinib for Patients with Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase (CML-CP), Previously Treated with 2 or More Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI). *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 21:S336

Design: Multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III Studie mit Superiority-Design

Es liegen Resultate zu folgenden Datenstichlagen vor:

- 25. Mai 2020 (24 Wochen); medianer Follow-up von 14.9 Monaten
- 06. Januar 2021 (48 Wochen); medianer Follow-up von 19.2 Monaten
- 06. Oktober 2021 (96 Wochen); medianer Follow-up von 2.3 Jahren

#### Einschlusskriterien

- $\geq 18$  Jahre
- Ph+ CML-CP – Patienten
- BCR-ABL1IS-level  $\geq 1\%$  zum Zeitpunkt des Screenings
- Therapieversagen (gem. der ELN-Empfehlung, 2013) bei oder Unverträglichkeit gegenüber zwei oder mehr TKI
  - Therapieversagen gegen den letzten TKI wurde definiert als:
    - nach 3 Monaten Behandlung: Keine CHR oder  $>95\%$  Ph+-Metaphasen
    - nach 6 Monaten Behandlung: BCR-ABL1IS  $> 10\%$  und/oder  $>65\%$  Ph+-Metaphasen
    - nach 12 Monaten Behandlung: BCR-ABL1IS  $>10\%$  und/oder  $>35\%$  Ph+-Metaphasen
    - Verlust des CHR, des PCyR, des CCyR oder der MMR zu einem beliebigen Zeitpunkt
    - Neue BCR-ABL1-Mutationen, die möglicherweise eine Resistenz gegen die Studienmedikation oder neue klonale Chromosomen-Abnormalitäten in Ph+-Metaphasen zu einem beliebigen Zeitpunkt
  - Die Intoleranz gegenüber dem letzten TKI wurde definiert als nicht-hämatologische Toxizität, die nicht auf eine optimale Behandlung ansprechen, oder als hämatologische Toxizität, die nach einer Dosisreduktion auf die niedrigste empfohlene Dosis wieder auftraten.
    - Nach einer Anpassung des Studienprotokolls wurden Patienten mit einer Intoleranz gegen den letzten TKI und BCR-ABL1IS-level  $\geq 0.1\%$  zugelassen.

#### Ausschlusskriterien

- Patienten mit T315I-, bzw. V299L-Mutation
- Patienten mit bekanntem Wiederauftreten einer CML-CP nach vorheriger Krankheitsprogression zu AP oder BP
- Herzerkrankungen oder Repolarisationsanomalien

#### Population

Insgesamt 233 Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert (Asciminib n=157 und Bosutinib n=76) und gemäss dem MCyR-Status bei Baseline stratifiziert

Tabelle 3: Patientencharakteristik der Studienpopulation

Variable	Asciminib 40mg 2x / T (n=157)	Bosutinib 500mg 1 / T (n=76)	All Patients (N=233)
Median age (range) [y]	52.0 (24-83)	52.0 (19-77)	52.0 (19-83)
Female [%]	47.8	59.2	51.5
Male [%]	52.2	40.8	48.5
ECOG performance status [%]			
0	80.3	81.6	80.7
1	17.8	18.4	18.0
2	1.3	0	0.9
missing	0.6	0	0.4
MCyR [%]	29.3	28.9	29.2
Prior TKIs [%]			
Imatinib	82.8	82.9	82.8
Nilotinib	66.2	73.7	68.7
Dasatinib	83.4	85.5	84.1
Ponatinib	14.6	23.7	17.6
Radotinib	2.5	2.6	2.6
Other	3.2	5.3	3.9
No. of lines of prior TKI therapy [%]*			
2	52.2	39.5	48.1
3	28.0	38.2	31.3
4	15.3	13.2	14.6
≥5	4.5	9.2	6.0
Reason for discontinuation last TKI [%]			
Lack of efficacy	60.5	71.1	63.9
Lack of tolerability	37.6	28.9	34.8
Other	1.9	0	1.3
BCR-ABL <sup>1IS</sup> at baseline [%]			
>0.1 - ≤1% <sup>§</sup>	9.6	5.3	NA
>1 - ≤10%	28.7	30.3	NA
>10	61.8	64.5	NA
Pat. with any BCR-ABL1 mutation [%]	12.7	13.2	12.9
Pat. with multiple BCR-ABL1 mut. [%]	1.9	0	1.3

\* the number of lines of prior TKI therapy was based on the sequence of treatments

§ All patients with BCR-ABL<sup>1IS</sup> <1 at baseline were intolerant to the last TKI, except 1 in the asciminib arm (who deviated from the protocol).

### Intervention

Die Patienten wurden entweder mit Asciminib 40mg 2x / T oder Bosutinib 500mg 1 / T behandelt. Die Behandlung wurde fortgesetzt, bis eine nicht akzeptable Toxizität oder ein Behandlungsversagen auftrat.

### Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt der Studie war die Rate der MMR (BCR-ABL<sup>1IS</sup> < 0.1%) nach 24 Wochen. Zusätzlich wird in Tabelle 4 die Rate der MMR nach 96 Wochen (ein sekundärer Endpunkt) dargestellt.

Tabelle 4: Resultate der Wirksamkeitsendpunkte

	Asciminib 40mg 2x / T (n=157)	Bosutinib 500mg 1 / T (n=76)	Differenz	p-Wert
24 Wo - MMR-Rate (95% -KI) [%]	25.48 (18.87 – 33.04)	13.16 (6.49 – 22.87)	12.24 <sup>a</sup> (2.19 – 22.30)	0.029 <sup>b</sup>
96 Wo - MMR-Rate (95% - KI) [%]	37.58 (29.99 – 45.65)	15.79 (8.43 – 25.96)	21.74 <sup>a</sup> (10.53 – 32.95)	0.001 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Bei Bereinigung nach dem Baseline-MCyR Status (Risikostratifikation MCyR vs. no MCyR)

<sup>b</sup> Cochrane-Mantel-Haenszel zweiseitiger Test, stratifiziert nach Baseline-MCyR Status

### Relevante sekundäre Endpunkte

Weitere Endpunkte waren die Rate einer kompletten CCyR nach 24 und 96 Wochen. Die CCyR war definiert durch keine Ph+-Metaphasen im Knochenmark bei einem minimum von 20 untersuchten Metaphasen (Tabelle 5). Die kumulative Inzidenz für MMR bis zu Woche 24 unter Asciminib betrug 25% gegenüber 12% bei Bosutinib. Bis zu Woche 96 erhöhte sich die kumulative Inzidenz in beiden Armen auf 41% vs. 22% (Abbildung 2).

Tabelle 5: Resultate der Wirksamkeitsendpunkte

	Asciminib 40mg 2x / T (n=103 <sup>a</sup> )	Bosutinib 500mg 1 / T (n=62 <sup>a</sup> )	Differenz	p-Wert
24 Wo - CCyR-Rate (95% - KI) [%]	40.78 (31.20 – 50.9)	24.19 (14.22 – 36.74)	17.3 (3.62 – 30.99)	Nicht formal getestet
96 Wo - CcyR-Rate (95% - KI) [%]	39.81 (30.29 – 49.92)	16.13 (8.02 – 27.67)	23.87 (10.30 – 37.43)	Nicht formal getestet

<sup>a</sup> CCyR-Analyse basierend auf Patienten, die bei Baseline nicht in CCyR waren.

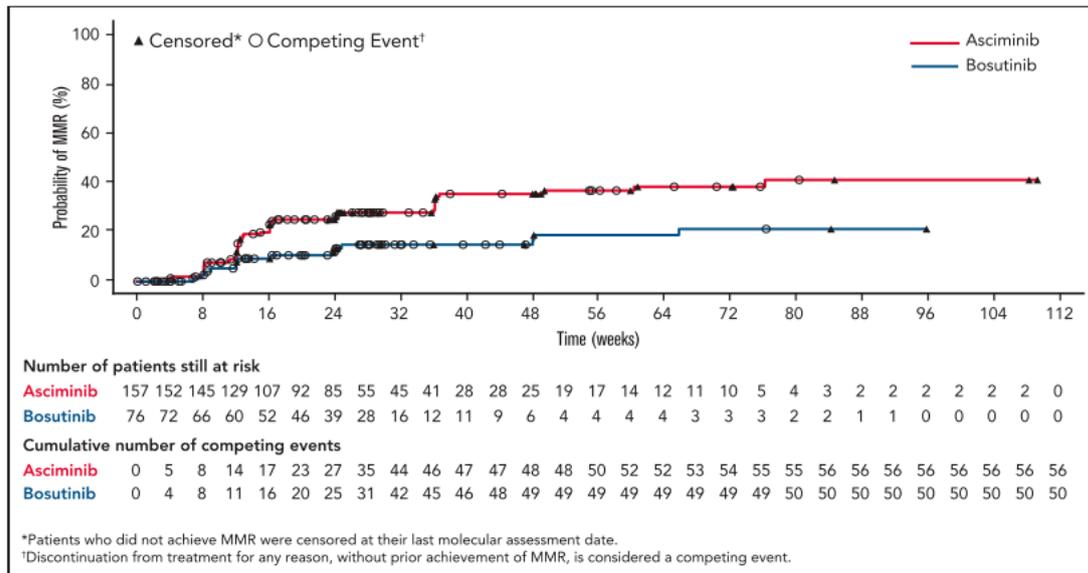


Abbildung 2: Kumulative Inzidenz für MMR; Die Kurve zeigt die Wahrscheinlichkeit des MMR-Erreichens gegen die Zeit der beiden Behandlungsarme berechnet nach einer kompetitiven Risikoanalyse.

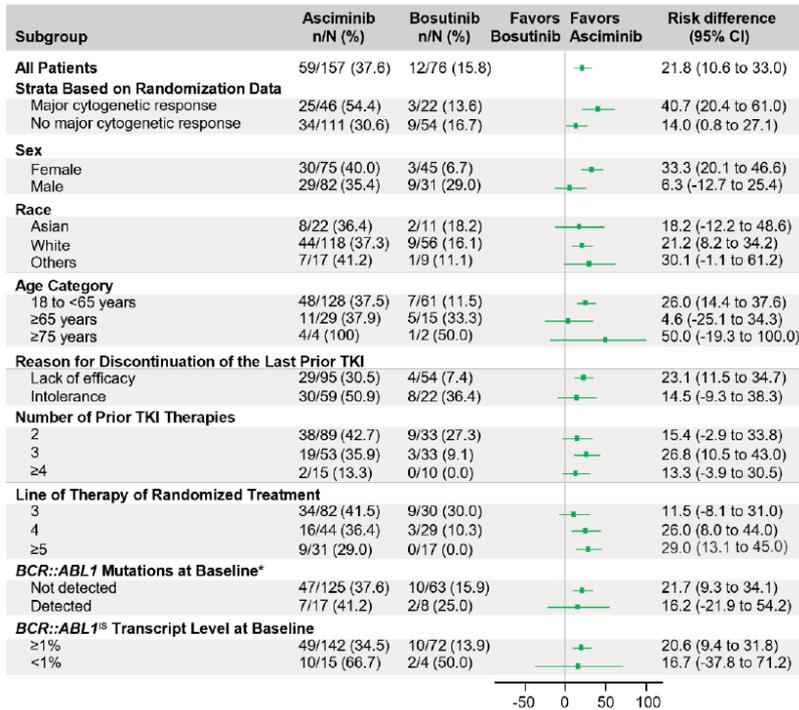
### Duration of Response (DOR) und Time to Response

Nach 96 Wochen hatten 3.2% der Asciminib-Patienten, welche eine MMR zu einem beliebigen Zeitpunkt erreicht haben, eine Krankheitsprogression. Dies war bei 5.6% der Bosutinib-Patienten der Fall. Im Median wurde unter Asciminib-Therapie eine MMR nach 24.7 Wochen und unter Bosutinib nach 31.1 Wochen erreicht.

### Subgruppen

Mit den 24 und 96-Wochen-Daten wurde die MMR-Rate zusätzlich in den verschiedenen demographischen und prognostischen Subgruppen dargestellt (Tabelle 6).

Tabelle 6: Subgruppenanalyse der 96-Wochen-Daten gemäss Key-Facts-Formular basierend auf Rea et al. 2022



## Sicherheit / Verträglichkeit

Gemäss Fachinformation:

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Asciminib wurde bei 356 Patienten mit Ph+ CML untersucht. Im gepoolten Datensatz der pivotalen Phase III Studie A2301 (Dosierung von 40mg zweimal täglich) betrug die mediane Dauer der Exposition gegenüber Asciminib 116 Wochen (Bereich 0.1 bis 342 Wochen).

Tabelle 7: Nebenwirkungen

Häufigste Nebenwirkungen (≥ 20%) [%]			
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	37.1	Infektionen der oberen Atemwege	28.1
Thrombozytopenie	27.5	Ermüdung	27.2
Kopfschmerz	24.2	Arthralgie	21.6
Erhöhte Pankreasenzyme	21.3	Abdominalschmerz	21.3
Diarrhoe	20.5	Übelkeit	20.2
UAW ≥ Grad 3 (≥5%)			
Thrombozytopenie	18.5	Neutropenie	15.7
Erhöhte Pankreasenzyme	12.4	Hypertonie	8.7
Anämie	5.3		
Häufigsten schwerwiegenden UAW (Inzidenz ≥1%, aufgetreten bei 12.4% der behandelten Patienten)			
Pleuraerguss	2.5	Infektionen der unteren Atemwege	2.2
Thrombozytopenie	1.7	Fieber	1.4
Pankreatitis	1.1	Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	1.1
Erbrechen	1.1		
5.8% aller Nebenwirkungen unter Asciminib resp. 21.1% unter Bosutinib führten zu einem Absetzen der Behandlung			

## Myelosuppression

[...] Von den 98 Patienten mit **Thrombozytopenie** wurde bei 7 (2 %) Scemblix dauerhaft abgesetzt, während Scemblix bei 45 (12,6 %) Patienten aufgrund der unerwünschten Wirkung vorübergehend ausgesetzt wurde. [...] Von den 69 Patienten mit **Neutropenie** wurde Scemblix bei 4 (1,1 %) dauerhaft abgesetzt, während Scemblix bei 34 (9,6 %) Patienten aufgrund der unerwünschten Wirkung vorübergehend ausgesetzt wurde. [...] Von den 46 Patienten mit **Anämie** wurde Scemblix bei 2 (0,6 %) Patienten aufgrund der unerwünschten Wirkung vorübergehend ausgesetzt.

### Hypertonie

[...] Von den 66 Patienten mit Hypertonie wurde bei 3 (0,8 %) Patienten Scemblix aufgrund der unerwünschten Wirkung vorübergehend ausgesetzt. Während der Behandlung mit Scemblix sollte eine Hypertonie überwacht und mit einer antihypertensiven Standardtherapie behandelt werden, wenn dies klinisch indiziert ist.

### Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsereignisse traten bei 109 von 356 (30,6 %) Patienten auf, die Scemblix erhielten, wobei Ereignisse  $\geq$  Grad 3 bei 6 (1,7 %) Patienten gemeldet wurden.

### Pankreastoxizität

[...] Die Serumlipase- und Amylase-Werte sollten während der Behandlung mit Scemblix monatlich oder nach klinischer Indikation kontrolliert werden. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pankreastoxizität überwacht werden. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Vorgeschichte sollten häufigere Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden. Gehen Erhöhungen der Serumlipase und -amylase mit abdominalen Symptomen einher, sollte die Behandlung vorübergehend ausgesetzt und geeignete diagnostische Untersuchungen in Betracht gezogen werden, um eine Pankreatitis auszuschließen [...].

Abhängig vom Schweregrad der Serumlipase- und -amylase-Erhöhung sollte die Dosis von Scemblix, wie in Tabelle 2 beschrieben, reduziert, vorübergehend aus- oder dauerhaft abgesetzt werden [...].

### QT-Verlängerung

[...] Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit Scemblix ein Elektrokardiogramm durchzuführen und während der Behandlung je nach klinischer Indikation zu überwachen. Eine Hypokaliämie und Hypomagnesiämie sollte vor der Anwendung von Scemblix korrigiert und während der Behandlung je nach klinischer Indikation überwacht werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Scemblix mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen Torsades de pointes hervorrufen, ist Vorsicht geboten.

## **Medizinische Leitlinien**

### NCCN Guidelines zu CML Version 3.2022

„Asciminib is a treatment option for CP-CML patients with the T315I mutation and/or CP-CML with resistance or intolerance to at least two prior TKIs“

Für die Therapie der T315I-Mutation CP-CML empfiehlt das NCCN eine Initiale Dosierung von 200mg zweimal pro Tag.

Bezüglich der Therapie je nach Mutation weist das NCCN auf die noch zu kleine Datenlage hin:

„There are not enough data available regarding the impact of mutations on the efficacy of asciminib because of the heterogeneity of reported mutations and low patient numbers in the ASCEMBL trial. Patients with detectable bosutinib-resistant BCR-ABL1 mutations (T315I or V299L) were ineligible to participate in this trial. Although new myristoyl-pocket mutations have been detected during asciminib treatment, there is insufficient data as yet to determine their significance.“

### UpToDate Februar 2022

„For patients who failed to respond adequately or were intolerant of  $\geq 2$  tyrosine kinase inhibitors (TKIs), we suggest asciminib, rather than treatment with a third TKI, omacetaxime, or allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT). This suggestion is based on a phase 3 trial that reported asciminib was well-tolerated and achieved a superior molecular response compared with bosutinib [66]; asciminib has not been directly compared with omacetaxime or with allogeneic HCT, which offers the potential to cure CP CML, but is considerably more toxic.“

Asciminib wird in früher publizierten Leitlinien (ELN 2020, ESMO 2017, Onkopedia 2018) noch nicht erwähnt.

## **Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln**

Bis auf den Head-to-Head Vergleich mit Bosutinib (BOSULIF) in der Phase III Studie ASCEMBL liegen dem BAG keine weiteren Vergleichsstudien vor.

Entsprechend der vorgenannten Leitlinien ist die Wirksamkeit der Zweitgenerationen-TKI untereinander vergleichbar. Die Zulassungsinhaberin geht davon aus, dass Asciminib in der  $\geq 3$ . Linie eingesetzt

wird und nimmt an, dass es gegenüber den momentan eingesetzten TKI eine höhere Wirksamkeit zeigt.

### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

In der vorliegenden Studie konnte aufgezeigt werden, dass die MMR-Rate nach 24 Wochen und im Weiteren nach 96 Wochen in der Asciminib-Gruppe stratifiziert nach MCyR-Baseline statistisch signifikant besser war gegenüber der Bosutinib-Gruppe (NNT / 96 Wochen = 4.6). Dies für den Einsatz von Asciminib ab der 3. Therapielinie.

Asciminib zeigt ein günstiges Verträglichkeitsprofil, dies auch im Vergleich mit Bosutinib (Reduktion der Grad  $\geq 3$  AEs um ca. 10%, Abbruch der Therapie aufgrund AEs bei ca. 20% weniger Patienten).

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

#### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen**

SCSEMBLIX wird in Packungen zu 60 Stk. à 20mg oder 40mg angeboten. Die Standarddosierung beträgt entweder 80mg 1x / T oder 40mg 2x / T. Die Scemblix-Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Zum Management unerwünschter Wirkungen von Scemblix kann die Dosis basierend auf der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit auf 40mg / Tag reduziert werden. Scemblix sollte bei Patienten, die eine Tagesgesamtdosis von 40 mg nicht vertragen, dauerhaft abgesetzt werden<sup>2</sup>.

Aufgrund der eventuell nötigen Dosisreduktionen und allfälliger Therapieunterbrüchen mit anschliessend möglichen Dosisanpassungen sind die Packungsgrössen zweckmässig.

#### **Beurteilung durch Zulassungsbehörden**

##### Swissmedic

SCSEMBLIX wurde per 09. Juni 2022 von Swissmedic im Access Consortium Work-Sharing Verfahren (NASWSI) mit Health Canada, TGA, MHRA und HSA zugelassen. Als Auflage zur Klinik verlangt Swissmedic bis am 30. Juni 2025 den finalen Studienbericht der Studie A2301 ASCSEMBL zusammen mit einer aufdatierten Fachinformation.

##### EMA EPAR (23.06.2022)

*„Efficacy of asciminib compared to bosutinib in patients with PH+ CML-CP treated with two or more TKIs has been established in the pivotal study A2301. The safety profile of asciminib was favorable relative to that of the TKI bosutinib and mainly concerns myelosuppression related adverse events. Although severe events have been reported in this heavily pre-treated CML population, the safety profile can be considered generally manageable with adequate monitoring and dose adjustment.*

[...]

*The European Medicines Agency therefore decided that the benefits of Scemblix are greater than its risks and that it can be authorised for use in the EU. “*

##### FDA NDA (29. Oktober 2021)

*„The review team was able to verify or clarify the efficacy and safety endpoints as provided by the Applicant. The review team recommends approval of the NDA.*

*The FDA approach toward approval in CML in CP the R/I population is to grant accelerated approval when at least 24 weeks (6 months) of efficacy and safety data is available. For conversion to regular approval, the FDA requires 96-weeks (2 years) of efficacy and safety information. Follow up to the later timepoint is required only from the study-drug treatment arm in the case of an active-controlled study to demonstrate benefit with use of the study drug. In this submission, the Applicant provided efficacy and safety information from study A2301 to 48 weeks; however, more than 30% had not reached the 96-week evaluation. Therefore, the data from A2301 supports accelerated approval in patients with CML in CP in patients treated with at least 2 prior TKIs. The study includes a key*

---

<sup>2</sup> Fachinformation zu SCSEMBLIX

secondary endpoint for MMR at 96 weeks, and a PMR will be issued to obtain this information. Patients may continue on study for up to 5 years.

For the treatment of patients with T315I mutations, only 6 of 48 patients who remain on treatment have not yet reached their 96-week evaluation. With almost 90% of patients having their 96-week assessment or discontinuing prior to that date, a later data cutoff would likely have similar efficacy and safety information. The durability of MMR responses and safety in this population supports regular approval for this indication. “

### **Beurteilung durch ausländische Institute**

Es liegen zum Zeitpunkt der Verfügung keine definitiven Beurteilungen durch ausländische Institute vor. Vorläufige Ergebnisse wurden durch NICE und CADTH publiziert:

#### NICE Final appraisal document Juni 2022

*„Asciminib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating chronic-phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukaemia without a T315I mutation after 2 or more tyrosine kinase inhibitors in adults.*

[...]

*Clinical trial evidence shows that asciminib works better than bosutinib in people without a T315I mutation who have had 2 or more tyrosine kinase inhibitors, but it is uncertain how much longer people having asciminib live. It is unclear how well asciminib works compared with the other tyrosine kinase inhibitors when compared indirectly. This makes the clinical and cost-effectiveness results uncertain.*

*Despite the uncertainties, the cost-effectiveness estimates are likely to be within the range NICE considers an acceptable use of NHS resources. So, asciminib is recommended.*

[...]

*The list price for asciminib is £4,050.37 for a 60-tablet pack of 40-mg tablets (excluding VAT; company submission).*

*The company has a commercial arrangement (simple discount patient access scheme). This makes asciminib available to the NHS with a discount. The size of the discount is commercial in confidence. It is the company's responsibility to let relevant NHS organisations know details of the discount. “*

#### CADTH Reimbursement Recommendation Draft

*„[...] Although the data for progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were immature at the available data cut-off dates, pERC (pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee) noted that improved MMR is associated with improved long-term survival outcomes with currently available TKIs. The results suggested that treatment with asciminib may lead to improved health-related quality of life (HRQoL) compared with bosutinib, but conclusions could not be drawn about HRQoL as the EQ visual analogue scale (VAS) was an exploratory outcome in the ASCSEMBL trial and subject to potential bias from the open-label nature of the trial and missing data at post-baseline assessments. Despite these limitations, the results suggested that HRQoL may be maintained or improved over time with asciminib. The adverse event (AE) profiles suggested that asciminib was better tolerated than bosutinib, with 21.1% of the bosutinib group discontinuing treatment due to AE versus 5.8% of the asciminib group. Given the totality of the evidence, pERC concluded that asciminib met some of the needs identified by patients compared with bosutinib since it improves MMR rate, may maintain or improve HRQoL, and has less side effects.*

*Using the sponsor submitted price for asciminib and publicly listed prices for all other drug costs, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for asciminib was \$207,406 per quality-adjusted life-year (QALY) compared with bosutinib. At this ICER, asciminib is not cost-effective at a \$50,000 per QALY willingness to pay (WTP) threshold for adult patients with CP-CML who have prior experience with two or more TKIs. A reduction in price of at least 26% is required for asciminib to be considered cost-effective at a \$50,000 per QALY threshold. “*

CADTH sieht keine Vergütung bei Patienten mit einer AP oder BP-CML und bestätigter T315I oder V299L Mutation vor. Der Therapieerfolg muss zudem alle 3 – 6 Monate überprüft werden. Dazu sollen hämatologische, zytogenetische (bei Knochenmarkuntersuchungen) und molekulare (RT-PCR) Para-

meter 3-6 Monate nach Therapieanfang gemessen werden. Danach soll alle 3-6 Monate ein Blutbild gemacht werden, sowie die molekularen Parameter überprüft werden.

### **Medizinischer Bedarf**

Es besteht bei Ph+ CML-CP Patienten ab der dritten Behandlungslinie ein Bedarf an Therapiealternativen, welche bei Unverträglichkeit oder Therapieresistenz gegenüber vorherigen Therapien eingesetzt werden können.

### **Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Bei Resistenzen und Unverträglichkeiten gegenüber den erst- und zweit-Generation-TKI stellt Asciminib eine gut verträgliche Therapiealternative dar. Mit der 20mg und 40mg Dosierung stehen die erforderlichen Stärken und Packungsgrössen für eine Dosierung nach Fachinformation zur Verfügung.

## **4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit**

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen befristet wirtschaftlich:

- mit folgender Limitierung:

*„Befristete Limitierung bis 30.06.2025*

*Asciminib wird vergütet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronisch-myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinaseinhibitoren behandelt wurden und ein Therapieversagen oder eine Unverträglichkeit darauf aufweisen. Die Vergütung erfolgt bis zur Krankheitsprogression.*

*Der Therapieerfolg muss regelmässig gem. den aktuell gültigen Richtlinien unter Berücksichtigung hämatologischer, zytogenetischer (bei Knochenmarkuntersuchungen) oder molekularer Parameter überprüft werden.*

*SCEMBLIX wird bei bestätigter T315I oder V299L Mutation und bei bekanntem Wiederauftreten einer CML-CP nach vorheriger Krankheitsprogression zu AP oder BP nicht vergütet.“*

- mit folgenden Auflagen:

- Die Aufnahme erfolgt befristet bis zum 30. Juni 2025. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von SCEMBLIX ab dem 01. Juli 2025 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft. Ohne rechtzeitige Einreichung dieses Gesuches um Neuaufnahme wird SCEMBLIX nicht mehr in der SL aufgeführt werden.
- Damit der Innovationszuschlag durch das BAG neu beurteilt werden kann, sind im Rahmen des Neuaufnahmegesuches neben den üblichen Unterlagen, die Bestandteil eines Neuaufnahmegesuches darstellen, neue Daten bezüglich PFS und ev. OS einzureichen.
- 18 Monate nach befristeter Aufnahme von SCEMBLIX in die SL wird die Wirtschaftlichkeit basierend auf APV und TQV neu überprüft. Dem BAG ist hierzu 16 Monate nach befristeter Aufnahme von SCEMBLIX in die SL unaufgefordert das Formular Anhang 4 (APV-Formular) sowie die entsprechenden Länderbestätigungen einzureichen. Liegt der wirtschaftliche Preis 18 Monate nach befristeter Aufnahme in die SL unter dem aktuell publizierten FAP gemäss dieser Verfügung, so ist der FAP auf den neu ermittelten Preis zu senken.
- (21471) SCEMBLIX muss per 01. Januar 2023 auf dem Schweizer Markt verfügbar sein. Das BAG streicht das Arzneimittel aus der SL, wenn es in der Schweiz nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich ist. Die Zulassungsinhaberin informiert das BAG unverzüglich, wenn das Arzneimittel nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich ist.

- aufgrund des folgenden TQV:

Präparat, Form, Stärke, Packung	FAP <sup>1</sup> [Fr.]	Dosierung <sup>2</sup>	mg / T	IZ [%]	Tagestherapiekosten [Fr.]
SCSEMBLIX Filmtbl, 40mg, 60 Filmtbl	5'426.16	40mg 2x / T	80.00		180.87
BOSULIF Filmtbl, 500mg, 28 Filmtbl	4'220.35	500mg / T	500.00	10.00	165.80
SPRYCEL Filmtbl, 100mg, 30 Filmtbl	3'838.90	100mg / T	100.00		127.96
TQV Niveau [Fr.]					146.88
TQV Preis / mg [Fr.]					1.84
<b>TQV Preis [Fr.]</b>					<b>4'406.40</b>

<sup>1</sup> gelisteter FAP per 01.11.2022

<sup>2</sup> Dosierung bei Erwachsenen gem. Fachinformation

- mit einem Innovationszuschlag von 10 Prozent, befristet bis zum 30. Juni 2025 bis weitere Daten zu PFS vorhanden sind,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 12. Dezember 2022, Preisen aus 4 Referenzländern (A, D, NL, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.05/Euro und Fr. 1.24/GBP. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP) [Fr.]
Filmtbl, 20mg, 60 Stk.	5'069.63
Filmtbl, 40mg, 60 Stk.	5'069.63

- APV und TQV werden für die 40mg Dosierung je hälftig gewichtet,
- bezüglich der FAP der 20mg wird der ermittelte Preis der 40mg Dosisstärke linear auf 20mg heruntergerechnet
- zu Preisen von:

	FAP [Fr.]	PP [Fr.]	GTIN
Filmtbl, 20mg, 60 Stk.	2'369.01	2'659.70	7680 <b>684410017</b>
Filmtbl, 40mg, 60 Stk.	4'738.02	5'102.45	7680 <b>684410024</b>

## 5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. Juni 2025